

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 1 449 815 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
**25.08.2004 Patentblatt 2004/35**

(51) Int Cl.7: **C03C 10/02**, C03C 4/00,  
A61L 27/00

(21) Anmeldenummer: **04003768.1**

(22) Anmeldetag: **19.02.2004**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR**  
**HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK**

(30) Priorität: **21.02.2003 DE 10307646**

(71) Anmelder: **Firma Ivoclar Vivadent AG**  
**FL-9494 Schaan (LI)**

(72) Erfinder:  
• **Apel, Elke**  
**CH-9470 Buchs (CH)**  
• **Höland, Wolfram**  
**FL-9494 Schaan (LI)**  
• **Rheinberger, Volker**  
**FL-9490 Vaduz (LI)**

(74) Vertreter: **UEXKÜLL & STOLBERG**  
**Patentanwälte**  
**Beselerstrasse 4**  
**22607 Hamburg (DE)**

(54) **Bioaktive Rhenanit-Glaskeramik**

(57) Die Erfindung betrifft eine bioaktive Rhenanit-Glaskeramik, die sich durch einen hohen Gehalt an  $P_2O_5$ , CaO und  $Na_2O$  auszeichnet und sich insbesondere als Knochenersatzmaterial auf dem Dentalgebiet eignet.

**EP 1 449 815 A2**

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft eine bioaktive rhenanithaltige Glaskeramik, die sich durch einen hohen Gehalt an  $P_2O_5$ , CaO und  $Na_2O$  auszeichnet und sich insbesondere als Knochenersatzmaterial auf dem Dentalgebiet oder Ersatzmaterial für Dentin oder Zahnschmelz, d.h. als Restaurationsmaterial, eignet.

**[0002]** Aus dem Stand der Technik sind bioaktive Gläser und Glaskeramiken bekannt. Es handelt sich hierbei einerseits um Materialien, die auf einem silicatischen Grundsystem beruhen und  $P_2O_5$  als Zusatzkomponente aufweisen und andererseits um die Gruppe der  $SiO_2$ -freien Phosphatgläser- und -glaskeramiken. Kennzeichnend für diese Materialien sind das Vorhandensein einer glasig-amorphen Grundmatrix und im Falle der Glaskeramiken zusätzlich einer oder mehrerer kristalliner Phasen.

**[0003]** Darüber hinaus gibt es die Gruppe der kristallinen, glasfreien Phosphate, die als Ein- oder Mehrstoffsysteme Einsatz als Knochenersatzmaterial finden und über eine ausgezeichnete Resorbierbarkeit verfügen.

**[0004]** Allen diesen bekannten Werkstoffgruppen liegt jeweils nur ein Mechanismus der Oberflächenreaktivität zugrunde, wie die folgenden Erläuterungen zeigen.

**[0005]** Die bioaktiven,  $SiO_2$ -haltigen Glaskeramiken für den Knochenersatz besitzen hauptsächlich Apatitkristalle als wesentliche Phase zur Förderung der Regeneration des lebenden Knochens. Sie werden für den Knochenersatz in der Humanmedizin bzw. der Zahnmedizin in der Weise verwendet, dass sie eine reaktive Oberflächenschicht liefern, die ihrerseits die zusätzliche Bildung von Apatitkristallen fördert. Zu dieser Gruppe der apatithaltigen silicatischen Glaskeramiken zählen z.B.

- Cerabone®: Apatit - Wollastonit - Glaskeramik
- Ceravital®: Apatit - Glaskeramik
- Bioverit II®: Apatit - Glimmer - Glaskeramik.

**[0006]** Bioaktive Gläser, also Werkstoffe ohne Kristalle, sind ebenfalls bekannt. Bioglass® und PerioGlas® sind Vertreter des Stoffsystems  $Na_2O$ -CaO- $SiO_2$ - $P_2O_5$ . Hench (*J. Am. Ceram. Soc.*, **74** (1991) 1487-1510) beschreibt das direkte Verwachsen zwischen derartigen Gläsern mit dem natürlichen Knochen in 11 Reaktionsstufen. Für diese Materialien ist eine schnelle Oberflächenreaktion typisch, die mit der Freisetzung von Ca-, Na-, P- und anderen Ionen verbunden ist. Nachteilig wirkt sich diese hohe Löslichkeit jedoch auf die mechanische Festigkeit der bioaktiven Gläser aus. Der Einsatz als Knochenersatz mit lasttragenden Funktionen, z.B. für den Ersatz von Rückenwirbeln, ist im Unterschied zu den Apatit-Wollastonit-Glaskeramiken somit nicht möglich.

**[0007]** Ein weiterer Nachteil der bioaktiven Gläser besteht darin, dass die Granulartpartikel wegen ihrer hohen Löslichkeit in Körperflüssigkeiten vom Ort der Implantation und aus deren Umgebung wegtransportiert werden, noch ehe sich neuer Knochen bilden kann.

**[0008]** Peitl et al. (*J. Noncryst. Solids*, **292** (2001) 115-126) beschreibt eine auf Bioglass® basierende Glaskeramik, die eine phosphatfreie kristalline Phase ( $NaCa_2Si_3O_9$ ) und eine phosphathaltige Restglasmatrix umfasst. Sie weist gegenüber den genannten Bioglaskeramiken eine verbesserte Bioaktivität auf, und sie führt in einer der menschlichen Körperflüssigkeit nachempfundenen Lösung, Simulated Body Fluid (SBF), zur Bildung von Hydroxyl-Carbonatapatit (HCA).

**[0009]** Aus der DE-A-41 13 021 ist mit Bioverit® III weiterhin eine vollständig resorbierbare  $SiO_2$ -freie Glaskeramik bekannt. Sie besitzt als Hauptkristallphasen Apatit und  $AlPO_4$  sowie weitere komplexe Phosphate. Sie weist jedoch den schwerwiegenden Nachteil auf, dass sie  $Al^{3+}$ -Ionen enthält, die für das biologische System der Knochenregeneration störend sind. Dies führt dazu, dass ab einer bestimmten Konzentration die Bildung von Apatit erschwert oder gar komplett verhindert wird.

**[0010]** In der WO 01/12242 sind vollständig glasfreie, kristalline Phosphatverbindungen, wie z.B.  $Ca_2NaK(PO_4)_2$  und  $CaKPO_4$ , ebenfalls als Biowerkstoffe beschrieben. Diese Natriumkalium- oder Kalium-Calcium-Phosphate verbessern die biologische Abbaubarkeit und die Knochenneubildung.  $Ca_2KNa(PO_4)_2$  ist sehr gut geeignet, um Knochendefekte auszuheilen, wie von Niu Jinlong et al. (*J. Mat. Science* **36** (2001) 3805-3808) und G. Berger et al. (*Biomaterials* **16** (1995) 1241-1258) beschrieben wurde. Diese kristallinen Werkstoffe besitzen jedoch den Nachteil, dass sie eine sehr hohe Zersetzungs- und Umwandlungsrate besitzen. Dadurch sind die Lagerstabilität dieser Werkstoffe und auch die Verarbeitungszeit während der klinischen Applikation extrem kurz. Auch die Möglichkeiten der Formgebung sind gegenüber Gläsern und Glaskeramiken eingeschränkt.

**[0011]** Rhenanit oder Rhenanit in Kombination mit anderen bekannten Kristallphasen, besonders dem Hydroxylapatit, ist ebenfalls bereits als Knochenersatzmaterial beschrieben worden.

**[0012]** Die bioaktiven Eigenschaften von reinem  $\beta$ - $NaCaPO_4$ , d.h. Rhenanit, wurden in Arbeiten von Driessens et al. (*J. Mat. Science*, **3** (1992) 413-417) und Suchanek et al. (*J. Europ. Cer. Soc.* **18** (1998) 1923-1929) beschrieben. Danach zeigt Rhenanit in SBF Osteokonduktivität, d.h. ein hohes Mass an Effizienz und Qualität als Knochenersatzmaterial.

[0013] In Calciumphosphatgläsern und -glaskeramiken tritt Rhenanit neben Apatit und weiteren kristallinen Calciumphosphatphasen als Nebenphase auf. Zhang et al. (*J. Non-Cryst. Solids* **272** (2000) 14-21) beschreiben die Bildung von Rhenanit in einem phosphathaltigen, SiO<sub>2</sub>-freien Grundsystem unter Zugabe von maximal 5 Mol% Na<sub>2</sub>O.

[0014] Weiterhin wird Rhenanit in der DE-A-197 25 555 als mögliche Nebenkristallphase in einer transluzenten Apatit-Leucit-Glaskeramik beschrieben, die als Verblendmaterial für keramische Dentalrestorationen verwendet wird. Diese Glaskeramik ist jedoch nicht oberflächenreaktiv, d.h. nicht bioaktiv und sie enthält Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, welches für das biologische System nachteilig ist.

[0015] Der Erfindung liegt demgemäß die Aufgabe zugrunde, eine bioaktive Glaskeramik zur Verfügung zu stellen, die sich im Unterschied zu anderen SiO<sub>2</sub>-haltigen Systemen insbesondere durch eine regulierbare Reaktionskinetik zur Bildung von Apatit in SBF auf der Oberfläche des Werkstoffes auszeichnet. Weiterhin soll die Glaskeramik auch ohne Gehalte an biologisch nachteiligen Substanzen wie Al-Verbindungen erzeugt werden können.

[0016] Diese Aufgabe wird überraschenderweise durch die bioaktive Rhenanit-Glaskeramik nach den Ansprüchen 1 bis 12 gelöst.

[0017] Gegenstand der Erfindung sind ausserdem das Verfahren nach Anspruch 13, Formkörper nach den Ansprüchen 14 und 15, die Verwendung gemäß Anspruch 16 sowie das bioaktive Kompositmaterial nach Anspruch 17.

[0018] Die erfindungsgemäße bioaktive Rhenanit-Glaskeramik mit kristalliner Phase und Glasphase ist dadurch gekennzeichnet, dass die kristalline Phase Rhenanit enthält und die Glaskeramik die folgenden Komponenten enthält:

Komponenten	Anteil (Gew.-%)
SiO <sub>2</sub>	29,5 bis 70,0
CaO	5,5 bis 23,0
Na <sub>2</sub> O	6,0 bis 27,5
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	2,0 bis 23,5
F	0 bis 1,5

und im Wesentlichen frei von Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ist.

[0019] Vorzugsweise bildet bei den erfindungsgemäßen Glaskeramiken Rhenanit, d.h. β-NaCaPO<sub>4</sub>, die Hauptkristallphase. Die bioaktive Restglasphase trägt durch ihre hohe Löslichkeit in SBF zu einer schnellen Apatitbildung bei, während die osteokonduktiv wirkende Rhenanit-Kristallphase zu einer langsameren Apatitbildung führt, aber eine verbesserte mechanische Stabilität eines Implantats gewährleistet. Dieser Doppelmehanismus der Reaktivität der Glaskeramik ermöglicht die Steuerung der Bioaktivität und ist ein besonderer Vorzug der erfindungsgemäßen Glaskeramik.

[0020] Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße Glaskeramik weniger als 0,1 Gew.-% Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, besonders bevorzugt weniger als 0,01 Gew.-% Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und ganz besonders bevorzugt ist sie frei von Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> könnte, wie oben beschrieben, die Bioaktivität der Glaskeramik und die Bildung von Apatit verringern.

[0021] Die Löslichkeit der Glaskeramik ist gegenüber den oben beschriebenen, bekannten Biogläsern geringer. Durch diese herabgesetzte Löslichkeit wird vermieden, dass sie vom Ort der Implantation wegtransportiert wird, noch ehe sich neuer Knochen bilden kann. Zudem sind auch die Zersetzungs- und Umwandlungsrate nicht so hoch wie bei den glasfreien Phosphaten, bei denen die Verarbeitungszeit und die Lagerstabilität der biokompatiblen Materialien durch den schnellen reaktionskinetischen Stoffumsatz zur Apatitbildung eingeschränkt sind.

[0022] Durch die Variation des kristallinen Anteils an Rhenanit in der Glaskeramik ist eine gezielte Steuerung der Reaktionskinetik der Apatitbildung möglich, und es sind Glaskeramiken bevorzugt, die zwischen 4 und 50 Gew.-%, bevorzugt zwischen 10 und 50 Gew.-% oder zwischen 4 und 40 Gew.-% Rhenanit enthalten.

[0023] Erfindungsgemäß bevorzugt ist eine Glaskeramik, die die folgenden Komponenten unabhängig voneinander in folgenden Mengen enthält:

Komponenten	Anteil (Gew.-%)
SiO <sub>2</sub>	29,5 bis 65,5
CaO	6,0 bis 23,0 (insbesondere 11,0 bis 23,0)
Na <sub>2</sub> O	7,0 bis 25,5
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	3,0 bis 23,5 (insbesondere 5,5 bis 23,5)
F	0,5 bis 1,2

[0024] Der Begriff "unabhängig voneinander" bedeutet, daß auch nur wenigstens einer der bevorzugten Mengen-

bereiche gewählt werden kann.

**[0025]** Ganz besonders bevorzugt ist eine Glaskeramik, die die folgenden Komponenten unabhängig voneinander in den folgenden Mengen enthält:

Komponenten	Anteil (Gew.-%)
SiO <sub>2</sub>	35,0 bis 60,0
CaO	15,0 bis 23,0
Na <sub>2</sub> O	9,0 bis 25,5 (insbesondere 7,0 bis 18,0)
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	10,0 bis 23,5 (insbesondere 10,0 bis 20,0)
F	0,5 bis 1,2

**[0026]** Eine solche Rhenanit-Glaskeramik zeichnet sich insbesondere durch eine hohe Oberflächenreaktion zur Bildung von Phosphaten, insbesondere Apatit, in SBF aus.

**[0027]** Es ist vorteilhaft, wenn die Glaskeramik zur gezielten Beeinflussung der nachstehenden Eigenschaften mindestens eine der folgenden Zusatz-Komponenten enthält, die von den vorstehend genannten Komponenten verschieden sind.

**[0028]** Zur Verbesserung der biologischen Reaktionsverhaltens haben sich Zusätze von Oxiden von K, B, Ti, Zr, Nb, Ta bewährt. Dabei bilden sich an den Oxiden der Elemente Ti, Zr, Nb und Ta reaktive OH-Gruppen. Die Oxide von B haben grundsätzlich eine hohe Bioverträglichkeit. K wird anstelle des Na in den Rhenanit eingebaut und verstärkt über eine Mischkristallbildung die Kristallphase insgesamt.

**[0029]** Zur Erhöhung der Röntgenopazität haben sich Zusätze von Oxiden der Elemente Nb, Ta, Y und La bewährt.

**[0030]** Eine antimikrobielle Wirkung wird durch den Zusatz von Ag, Zn und I zu der Glaskeramik erreicht.

Zusatz-Komponenten	Anteil (Gew.-%)
R <sup>(I)</sup> <sub>2</sub> O	0 bis 15,0
R <sup>(II)</sup> O	0 bis 4, 0
R <sup>(III)</sup> <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 bis 10, 0
R <sup>(IV)</sup> O <sub>2</sub>	0 bis 10, 0 insbesondere bis 1,0
Hal	0 bis 2,0

wobei

R<sup>(I)</sup> für ein einwertiges Kation, insbesondere K oder Ag

R<sup>(II)</sup> für ein zweiwertiges Kation, insbesondere Zn

R<sup>(III)</sup> für ein dreiwertiges Kation, insbesondere B, Nb,

Ta, Y, La oder ein Lanthanid,

R<sup>(IV)</sup> für ein vierwertiges Kation, insbesondere Ti und

Hal für ein Halogenidion, insbesondere Br oder I

steht.

**[0031]** Sofern Zusatz-Komponenten vorhanden sind, beträgt ihr Anteil an der Glaskeramik mindestens 0,1 Gew.-%.

**[0032]** Besonders bevorzugt sind Glaskeramiken, die aus den vorstehend angegebenen Komponenten und gegebenenfalls den erwähnten Zusatz-Komponenten bestehen.

**[0033]** In der erfindungsgemäßen Glaskeramik ist es weiterhin vorteilhaft, wenn das Gewichtsverhältnis von Na<sub>2</sub>O : CaO von 0,8 bis 2,0 und das Gewichtsverhältnis von CaO : P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> von 0,9 bis 2,2 beträgt. Dies ist insbesondere vorteilhaft, wenn spontan kristallisierende Glaskeramiken erzeugt werden sollen.

**[0034]** In der erfindungsgemäßen Glaskeramik ist es auch vorteilhaft, wenn das Gewichtsverhältnis von Na<sub>2</sub>O : CaO von 1,0 bis 2,1 und das Gewichtsverhältnis von CaO : P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> von 0,9 bis 2,2 beträgt. Dies ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn Glaskeramiken hergestellt werden sollen, zu deren Erzeugung eine Wärmebehandlung erforderlich ist.

**[0035]** Es ist ausserdem vorteilhaft, wenn die kristalline Phase der erfindungsgemäßen Glaskeramik zusätzlich mindestens eine der folgenden kristallinen Komponenten enthält: Natrium-Calcium-Silicat, Apatit, Natrium-Phosphat, Natrium-Calcium-Phosphat und Natrium-Kalium-Calcium-Phosphat.

**[0036]** Bevorzugt ist eine Rhenanit-Glaskeramik, bei der die Rhenanit-Kristalle im Maximum 10 µm groß sind. Weiterhin ist eine Rhenanit-Glaskeramik bevorzugt, bei der die Rhenanit-Kristalle eine mittlere Größe (Zahlenmittel) zwischen 0,01 und 5,0 µm haben. Ganz besonders bevorzugt liegt die mittlere Größe zwischen 0,15 und 2,5 µm, da

hierbei durch Resorptionsprozesse die Bioaktivität positiv beeinflusst wird. In dieser bevorzugten Größenordnung wird durch die Reaktionskinetik des Auflösens und Umwandels der Rhenanit-Kristalle das Einwachsen eines Implantats besonders erleichtert. Dabei ist es gelungen, durch die Kristallisation im Nanobereich Kristalle in der mittleren Größe (Zahlenmittel) von 0,01 und 5,0 µm zu erzeugen, wobei durch Verfahrensführung die Ausbildung von isoliert in der Restglasmatrix vorliegenden Kristallen oder von Agglomeraten erzielt werden kann, indem neue Kristalle auf der Oberfläche von bereits entstandenen als eigenständige Kristalle aufwachsen und nicht primär die Kristallgröße der bereits gebildeten vergrößern.

**[0037]** Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Glaskeramik wird

a) ein Ausgangsglas mit einer Zusammensetzung, das die Komponenten und gegebenenfalls Zusatzkomponenten enthält, bei Temperaturen von 1200 °C bis 1650 °C erschmolzen,

b) die Glasschmelze aus a) abgekühlt, insbesondere die Glasschmelze

(i) in Wasser gegossen, wobei sich ein Glasgranulat bildet oder

(ii) in eine Form gegossen oder

(iii) zwischen Metallplatten abgeschreckt,

c) gegebenenfalls das abgekühlte Glas aus b) bei Temperaturen von 600 bis 1000, insbesondere 600 °C bis 980 °C für eine Dauer von 10 Minuten bis zu 10 Stunden, insbesondere bis zu 8 Stunden wärmebehandelt und

d) gegebenenfalls die Glaskeramik, die aus b) oder c) resultiert, zu einem Pulver mit einer Korngröße von 100 nm bis 100 µm, insbesondere 1 bis 50 µm zerkleinert.

**[0038]** Bei höheren Phosphatgehalten, ab 6 Gew.-%  $P_2O_5$ , wird das Ausgangsglas zweckmäßigerweise zunächst in einem Al-freien Sinter-Tiegel in ungefähr einer Stunde von Raumtemperatur auf 1200 °C erhitzt und anschließend abgekühlt. Dieser so entstandene Sinterkuchen wird dann an Stelle des Ausgangsglases, wie oben beschrieben, im Pt-Rh-Tiegel bei 1200 bis 1650 °C geschmolzen.

**[0039]** Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Glaskeramik kann der Rhenanit sowohl durch nachträgliche Kristallisation mittels der Wärmebehandlung des Ausgangsglases in Stufe (c) als auch durch spontane Kristallisation beim Abkühlen des Glases aus der Schmelze in Stufe (b) entstehen. Die Kristallisation des Rhenanit wird dabei maßgeblich durch das Verhältnis  $Na_2O : CaO$  und den Phosphatgehalt in der Zusammensetzung bestimmt.

**[0040]** Bei der spontanen Kristallisation kann der Rhenanit als alleinige Kristallphase auftreten oder auch, abhängig von den Zusammensetzungen, gemeinsam mit Silikaten (u.a.  $Na_2SiO_5$ ,  $Na_2CaSi_3O_8$ ,  $NaCa_2Si_3O_9$ ,  $NaCa_3Si_6O_{16}$ ) oder weiteren Phosphaten wie  $(Na_3PO_4)$ ,  $Na_2Ca(PO_4)F$ ,  $KNaCa_2(PO_4)_2$ ,  $KCa(PO_4)_4$ , oder  $Ca_5(PO_4)_3F$ .

**[0041]** Aus Ausgangsgläsern mit hoher Neigung zur Phasentrennung kristallisiert bei Wärmebehandlung Rhenanit aus den Entmischungstropfen aus. Die Kristalle sind dabei im Zahlenmittel vorzugsweise zwischen 0,01 und 0,5 µm groß. Die Kristallphase hat dabei insbesondere einen Anteil von 4 bis 50 Gew.-%. Längere Temperzeiten oder höhere Temperaturen führen zu größeren Strukturen. Die zunächst einzelnen Tropfen schließen sich paarweise zusammen und lagern sich kettenförmig aneinander. Die bevorzugte Wärmebehandlung in Stufe (c) erfolgt für Zusammensetzungen mit niedrigen Phosphatgehalten im Temperaturbereich von 650 bis 750 °C mit Haltezeiten von 1 bis 6 Stunden und für Zusammensetzungen mit Nanokristall-Ausscheidungen im Temperaturbereich von 650 bis 1000 °C in einoder mehrstufigen Prozessen der thermischen Behandlung für 0,5 bis 10 Stunden.

**[0042]** Bei spontaner Kristallisation bilden sich größere Schwärme mit verzweigten Kristallgefügen. In diesem Fall entsteht bevorzugt ein Verbund- oder Durchdringungsgefüge, wobei größere Kristalle mit 0,2 bis 0,8 µm Dicke und etwa 1,0 bis 5,0 µm Länge vorliegen.

**[0043]** Je nach Zusammensetzung und Abkühlbedingungen entstehen aus der Schmelze extrem feine Kristallite (0,05 µm Durchmesser), die somit ein nanokristallines Gefüge aufweisen.

**[0044]** Der kristalline Anteil aller Typen der erfindungsgemässen Glaskeramiken beträgt etwa 4 bis etwa 50 Gew.-%.

**[0045]** Formkörper, die die erfindungsgemäße Glaskeramik enthalten und insbesondere aus ihr bestehen sind ein weiterer Bestandteil der vorliegenden Erfindung. Diese Formkörper sind bevorzugt monolithisch, also dichte oder poröse Körper mit offenen Poren mit einem Porendurchmesser von ungefähr 2 bis 200 µm. Es kann sich hierbei insbesondere um Knochenimplantate, insbesondere für den dentalen Bereich handeln.

**[0046]** Die Erfindung betrifft ausserdem ein Verfahren zur Herstellung eines Formkörpers aus der erfindungsgemäßen Glaskeramik, bei dem zunächst die erfindungsgemäße Glaskeramik in gewünschter Weise verformt und der erhaltene Formkörper nach einem Pressen für eine Dauer von ungefähr 30 Minuten bei 600 °C bis 750 °C gesintert wird.

[0047] Zur Herstellung von Formkörpern, ist es ebenso möglich ein Ausgangsglas mit einer Zusammensetzung, das die oben genannten Komponenten der Rhenanit-Glaskeramik und gegebenenfalls die oben genannten Zusatz-Komponenten enthält, auf die gewünschte Korngröße mit gewünschter Korngrößenverteilung aufzumahlen, wobei ein Zahlenmittel der Korngröße von 0,1 bis 50 µm bevorzugt ist und die Korngrößenverteilung mono-, bi- oder trimodal sein kann, und aus den Pulvern Presslinge herzustellen, die dann in einem vorgegebenen Zeit- und Temperaturintervall, z.B. 30 Minuten bei 600 °C, zu dichten Formkörpern gesintert werden. Durch diese Wärmebehandlung kann dann die Kristallisation des Glases und damit die Bildung der Glaskeramik bewirkt werden.

[0048] Ein offenporiger Formkörper lässt sich nach dem von Kim et al. in Biomaterials **24**, 3277 - 3284, 2003 beschriebenen Verfahren herstellen, indem die innere Oberfläche der Poren eines Kunststoffschwammes, z.B. eines Polyurethan-Schwammes, mit einem dünnflüssigen Schlicker mit einer Korngröße der Glaskeramikteilchen von kleiner als 300 µm beschichtet wird. Anschliessend wird der Kunststoffschwamm bei langsamer Aufheizrate bis ca. 700 °C ausgebrannt. Das Ergebnis ist ein Keramikgerüst ("scaffold") mit offenen Poren von etwa 100 bis 200 µm Durchmesser.

[0049] Die Verwendung der erfindungsgemäßen Glaskeramik als Material zum Wiederaufbau von Knochen und/oder zum Ersatz von Knochen, insbesondere im dentalen Bereich, d.h. als Dentalmaterial, oder als Ersatzmaterial für Zahnschmelz, wie insbesondere von Dentin oder Zahnschmelz ist ebenfalls Bestandteil der Erfindung.

[0050] Bevorzugt wird die erfindungsgemäße Glaskeramik zur Förderung des Knochenwachstums, insbesondere im dentalen Bereich, eingesetzt. Sie kann auch z.B. sehr vorteilhaft in der Umgebung von Metallimplantaten, als bioaktive Schicht von biokompatiblen Materialien, zum Pulpenschutz, als Dentin- und Schmelzersatz in Form eines Zusatzes zu einem Zahnpflegemittel wie einer Zahnpasta, als Gerüst- und/oder als Trägermaterial für bioaktive Wirkstoffe, wie z.B. Wachstumsfaktoren, Hormone, Proteine, Polypeptide, Saccharide u.a. oder als Werkstoff mit bakteriostatischer oder therapeutischer Wirkung mit kontrollierter Ionenfreisetzung und/oder Wirkstoffabgabe verwendet werden.

[0051] Die erfindungsgemäße Glaskeramik kann überdies in Kombination mit organischen Verbindungen verwendet werden. Sie wird dabei insbesondere in monolithischer Form, Pulverform oder poröser Form eingesetzt. Die organischen Verbindungen können Biopolymere, die auf Hydroxysäuren oder cyclischen Carbonaten basieren, Lactate und/oder Acrylamide sein. Derartige Kombinationen sind als bioaktive Kompositwerkstoffe insbesondere im Dentalbereich einsetzbar. Die Erfindung betrifft daher auch solche bioaktiven Kompositwerkstoffe.

[0052] Die Erfindung wird im Folgenden durch Beispiele weiter erläutert:

#### Beispiele:

[0053] Es wurden 15 verschiedene Gläser des Systems  $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$  hergestellt und je nach Zusammensetzung entweder nach Abkühlung der Schmelze gesteuert kristallisiert oder direkt während des Abkühlvorganges kristallisiert. Die Zusammensetzungen der Gläser sind in Tabelle 1 angegeben. Alle Proben wurden als 120 g - Batche im Pt/Rh-Tiegel bei Temperaturen von 1200 °C bis 1650 °C geschmolzen. Je nach Zusammensetzung betrug die Schmelzdauer 1 bis 3 Stunden. Aus der Schmelze wurden Stäbe mit 11 mm Durchmesser und 55 mm Länge in vorgewärmte Stahlformen gegossen.

Tabelle 1:

Komponenten in Gew.-%						
Nr.	SiO <sub>2</sub>	CaO	Na <sub>2</sub> O	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	F	K <sub>2</sub> O
1	62,4	12,9	14,6	10,1	0	0
2	70,0	8,0	16,0	5,5	0,5	0
3	69,3	16,2	6,2	7,5	0,8	0
4	60,4	5,5	26,9	6,5	0,7	0
5	29,8	21,1	25,4	23,1	0,6	0
6	55,0	12,5	25,0	6,3	1,2	0
7	39,8	22,7	27,3	9,6	0,6	0
8	55,8	12,4	25,0	6,3	0,5	0
9	59,3	13,7	20,1	6,3	0,6	0
10	45,2	22,1	22,1	10,0	0,6	0
11	65,3	15,0	12,0	7,0	0,7	0
12	54,7	16,3	19,4	9,0	0,6	0

13	35,1	22,0	22,0	20,0	0,9	0
14	35,1	22,0	9,4	20,0	0,9	12,6
15	58,9	12,5	25,0	3,0	0,6	0

**[0054]** Bei den Gläsern nach den Beispielen 1, 2, 4 und 6 bis 10 und 15 kristallisiert der Rhenanit durch nachfolgende Wärmebehandlung bei 750 °C für 2 bis 8 Stunden und es bilden sich erfindungsgemäße Rhenanit-Glaskeramiken. Bei den Gläsern nach Beispiel 3, 5 und 11 bis 14 kristallisiert der Rhenanit nach dem Giessen in eine Form beim Abkühlen spontan aus der Schmelze unter Bildung erfindungsgemäßer Rhenanit-Glaskeramiken.

**[0055]** In Tabelle 2 ist für die Beispiele 8, 10, 13, 14 und 15 angegeben, unter welchen Bedingungen (Schmelztemperatur und -dauer) die jeweiligen Ausgangsgläser aufgeschmolzen wurden. Weiter gibt die Tabelle an, welches Aussehen die Materialien nach dem Abkühlen aufwiesen. Für die nicht spontan kristallisierenden Gläser der Beispiele 8 und 10 sind auch Angaben über die Wärmebehandlung gemacht. Schliesslich sind die jeweiligen Glaskeramiken in Bezug auf ihre Materialeigenschaften und dabei insbesondere ihre Kristallphasen und Rhenanitanteile sowie auf ihre Fähigkeit, die Bildung von Apatit in SBF zu bewirken, beschrieben.

**[0056]** Insbesondere für Beispiel 8 wurde ein Mikrogefüge mit homogen verteilten Kristalliten im nanoskaligen Bereich mit einer mittleren Kristallitgrösse von ca. 200 nm erzielt. Dies konnte durch eine thermische Behandlung bei 900 °C / 1 h erreicht werden. Im Beispiel 15 wurde durch eine gesteuerte Kristallisation bei 750 °C/ 8 h und 900 °C/ 1 h

eine Rhenanit-Glaskeramik mit Nanokristallen einer Größe von ca. 20 bis 100 nm erzeugt.

Mittels Differential-Thermoanalyse (Netzsch STA 409 PC) wurden die Transformationstemperaturen  $T_g$  und die Kristallisationstemperaturen bestimmt. Zur Messung wurde Glas- bzw. Glaskeramikgranulat mit einer Teilchengröße kleiner 90  $\mu\text{m}$  verwendet. Für den Nachweis der erfolgten Kristallisation in Beispiel 15 wurden REM-Aufnahmen durchgeführt, da die DSC-Peaks für den geringen Kristallgehalt in der Glaskeramik zu klein oder die Messergebnisse recht ungenau wären.

**[0057]** Für die In-vitro-Tests zur Apatitbildung wurden jeweils zwei Massivplättchen von 11 mm Durchmesser und 2 mm Dicke präpariert und in 50 ml SBF in verschlossenen Polyethylenflaschen bei 37 °C gelagert. Die SBF-Lösung, auch als Kokubo-Lösung Nr. 9 bekannt, (siehe Kokubo et al. in *J. Biomed. Mater. Res.* **24** (1990) 721), wurde frisch hergestellt und bei 37°C mit 45 mM HCl und 50 mM  $(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2$  auf einen pH-Wert von 7,3 eingestellt.

**[0058]** Nach jeweils 24 Stunden wurden die Probekörper mittels Rasterelektronenmikroskopie (REM) und energie-dispersiver Röntgenspektroskopie (EDX) auf die Bildung von Apatit untersucht. Binnen 48 Stunden bildete sich bei allen Probekörpern Apatit. Dies zeigt die gute Bioaktivität der erfindungsgemäßen Glaskeramiken und ihre besondere Eignung zur Verwendung als Dentalmaterial oder zur Förderung des Knochenwachstums.

**[0059]** Zellkulturuntersuchungen mit SAOS-2-Zellen (menschliche Tumorzellen) zeigten, dass bereits nach einer Stunde Reaktionszeit die Zelle beginnt, sich auf der Oberfläche der erfindungsgemäßen Glaskeramik zu adhären. Nach 24 Stunden ist die ursprünglich kugelförmige Zelle fast vollständig verflacht und haftet fest auf der Oberfläche. Charakteristische Merkmale für schnelle und vorteilhafte bioaktive Prozesse der Knochenregeneration sind die bei Zellkulturtests beobachtete Zellvermehrung (Proliferation) und Zelldifferentiation. Es wurde überraschend festgestellt, dass dieser Prozess bei der erfindungsgemäßen Rhenanit-Glaskeramik exponentiell verläuft, eine sehr vorteilhafte Eigenschaft bei Biowerkstoffen. Ein Zellsterben wurde nicht beobachtet. Weiterhin wurde in den Zellkulturtests und den Versuchen in simulierter Körperflüssigkeit (SBF) die Bildung von Hydroxylapatit festgestellt. Letzteres trifft für monolithische und poröse Werkstoffe gleichermaßen zu. Die gebildeten Apatite sind nadelförmig und lagern sich zu kugligen Aggregaten zusammen. Nach sieben Tagen wurde eine mehr als 0,5  $\mu\text{m}$  dicke Schicht aus Hydroxylapatit auf der Oberfläche der bioaktiven Werkstoffe gebildet. Neben dem Apatit tritt als Nebenkristallphase noch Octacalciumphosphat, eine Vorstufe des Apatits, auf.

Tabelle 2:

Nummer	8	10	13	14	15
Schmelztemperatur	1400 °C	1450 °C	1550 °C	1600 °C	1400 °C
Schmelzdauer	1,5 h	1,0 h	1,5 h	1,0 h	1,5 h
Aussehen	glasig farblos transparent	glasig leicht entmischt	weiß kristallin	weiß kristallin	glasig farblos transparent
Wärmebehandlung	2 h / 750°C	8 h / 750°C	keine	keine	750 °C/8 h und 900 °C/1h
$T_g$ [°C]	500	540	kein	kein	500
T Kristallisation [°C]	660	640 / 750	670	580 / 610	**
Kristallphase	$\beta\text{-NaCaPO}_4$	$\beta\text{-NaCaPO}_4$ $\text{Na}_2\text{CaSi}_3\text{O}_8$	$\beta\text{-NaCaPO}_4$	$\beta\text{-NaCaPO}_4$ $\text{KNaCa}_2(\text{PO}_4)_2$	$\beta\text{-NaCaPO}_4$
Anteil an Rhenanit [Gew.-%]	13	22	45	47*	ca. 5
Bildung von Apatit in SBF nach	24 h	24 h	48 h	24 h	24 h

\* bei der Glaskeramik Nr. 14 betrug der Anteil an  $\beta\text{-NaCa(PO}_4\text{)}$  und  $\text{KNaCa}_2(\text{PO}_4)_2$  zusammen 47 Gew.-%

\*\* Identifizierung der Kristallisation mittels REM, Kristallitgröße von 20 bis 100 nm

## Patentansprüche

1. Bioaktive Rhenanit-Glaskeramik mit kristalliner Phase und Glasphase, **dadurch gekennzeichnet, dass** die kristalline Phase Rhenanit enthält und die Glaskeramik die folgenden Komponenten



# EP 1 449 815 A2

Komponenten	Anteil (Gew.-%)
SiO <sub>2</sub>	29,5 bis 70,0
CaO	5,5 bis 23,0
Na <sub>2</sub> O	6,0 bis 27,5
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	2,0 bis 23,5
F	0 bis 1,5

enthält und im Wesentlichen frei von Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ist.

2. Glaskeramik nach Anspruch 1, die zwischen 4 und 50 Gew.-% Rhenanit enthält.

3. Glaskeramik nach Anspruch 1 oder 2, die zwischen 10 und 50 Gew.-% Rhenanit enthält.

4. Glaskeramik nach einem der Ansprüche 1 bis 3, die die folgenden Komponenten unabhängig voneinander in folgenden Mengen enthält:

Komponenten	Anteil (Gew.-%)
SiO <sub>2</sub>	29,5 bis 65,5
CaO	6,0 bis 23,0 (insbesondere 11,0 bis 23,0)
Na <sub>2</sub> O	7,0 bis 25,5
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	3,0 bis 23,5 (insbesondere 5,5 bis 23,5)
F	0,5 bis 1,2

5. Glaskeramik nach einem der Ansprüche 1 bis 4, die die folgenden Komponenten unabhängig voneinander in folgenden Mengen enthält:

Komponenten	Anteil (Gew.-%)
SiO <sub>2</sub>	35,0 bis 60,0
CaO	15,0 bis 23,0
Na <sub>2</sub> O	9,0 bis 25,5 (insbesondere 7,0 bis 18,0)
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	10,0 bis 23,5 (insbesondere 10,0 bis 20,0)
F	0,5 bis 1,2

6. Glaskeramik nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der das Gewichtsverhältnis von Na<sub>2</sub>O : CaO von 1,0 bis 2,1 und das Gewichtsverhältnis von CaO : P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> von 0,9 bis 2,2 beträgt.

7. Glaskeramik nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der das Gewichtsverhältnis von Na<sub>2</sub>O : CaO von 0,8 bis 2,0 und das Gewichtsverhältnis von CaO : P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> von 0,9 bis 2,2 beträgt.

8. Glaskeramik nach einem der Ansprüche 1 bis 7, die zusätzlich mindestens eine der folgenden Zusatz-Komponenten enthält:

Zusatz-Komponenten	Anteil (Gew.-%)
R <sup>(I)</sup> <sub>2</sub> O	0 bis 15,0
R <sup>(II)</sup> O	0 bis 4,0
R <sup>(III)</sup> <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 bis 10,0
R <sup>(IV)</sup> O <sub>2</sub>	0 bis 10,0 insbesondere bis 1,0
Hal	0 bis 2,0

wobei

$R^{(I)}$  für ein einwertiges Kation, insbesondere K oder Ag,

$R^{(II)}$  für ein zweiwertiges Kation, insbesondere Zn,

$R^{(III)}$  für ein dreiwertiges Kation, insbesondere B, Nb, Ta,

Y, La oder ein Lanthanid,

$R^{(IV)}$  für ein vierwertiges Kation, insbesondere Ti, und

Hal für ein Halogenidion, insbesondere Br oder I steht.

9. Glaskeramik nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der die kristalline Phase zusätzlich mindestens eine der folgenden kristallinen Komponenten enthält: Natrium-Calcium-Silicat, Apatit, Natrium-Phosphat, Natrium-Calcium-Phosphat und Natrium-Kalium-Calcium-Phosphat.

10. Glaskeramik nach einem der Ansprüche 1 bis 9, bei der die Rhenanitkristalle im Maximum 10 µm groß sind.

11. Glaskeramik nach einem der Ansprüche 1 bis 10, bei der die Rhenanitkristalle eine mittlere Größe (Zahlenmittel) von 0,01 bis 5,0 µm aufweisen.

12. Glaskeramik nach Anspruch 11, bei der die Rhenanitkristalle eine mittlere Größe (Zahlenmittel) von 0,15 bis 2,5 µm, insbesondere 0,5 bis 2,5 µm aufweisen.

13. Verfahren zur Herstellung einer Glaskeramik gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, bei dem:

a) ein Ausgangsglas, das die Komponenten der Rhenanit-Glaskeramik gemäß Anspruch 1 oder 8 enthält, bei Temperaturen von 1200 °C bis 1650 °C erschmolzen wird,

b) die Glasschmelze aus a) abgekühlt wird,

c) gegebenenfalls das abgekühlte Glas aus b) bei Temperaturen von 600 bis 1000, insbesondere 600 °C bis 980 °C, für eine Dauer von 10 Minuten bis zu 10 Stunden, insbesondere bis zu 8 Stunden wärmebehandelt und

d) gegebenenfalls die Glaskeramik, die aus b) oder c) resultiert, zu einem Pulver mit einer Korngröße von 100 nm bis 100 µm, insbesondere 1 bis 50 µm zerkleinert.

14. Formkörper, der eine Glaskeramik gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 enthält.

15. Formkörper, der aus einer Glaskeramik gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 besteht.

16. Verwendung einer Glaskeramik gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 oder eines Formkörpers gemäß einem der Ansprüche 14 oder 15 als Material zum Wiederaufbau oder Ersatz von Knochen oder natürlichem Zahnmaterial, oder zur Förderung des Knochenwachstums.

17. Bioaktives Kompositmaterial, das die Glaskeramik gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 und eine organische Verbindung enthält.